



LE MICROBIOTE INTESTINAL: QUEL IMPACT SUR LA SANTE?

PR MARIE-JOSE BUTEL
SOCIETE DE PHARMACIE DE LYON
16 NOVEMBRE 2017

Le microbiote associé à l'homme = un écosystème complexe

- **L'homme = $3,8 \cdot 10^{13}$ cellules procaryotes**

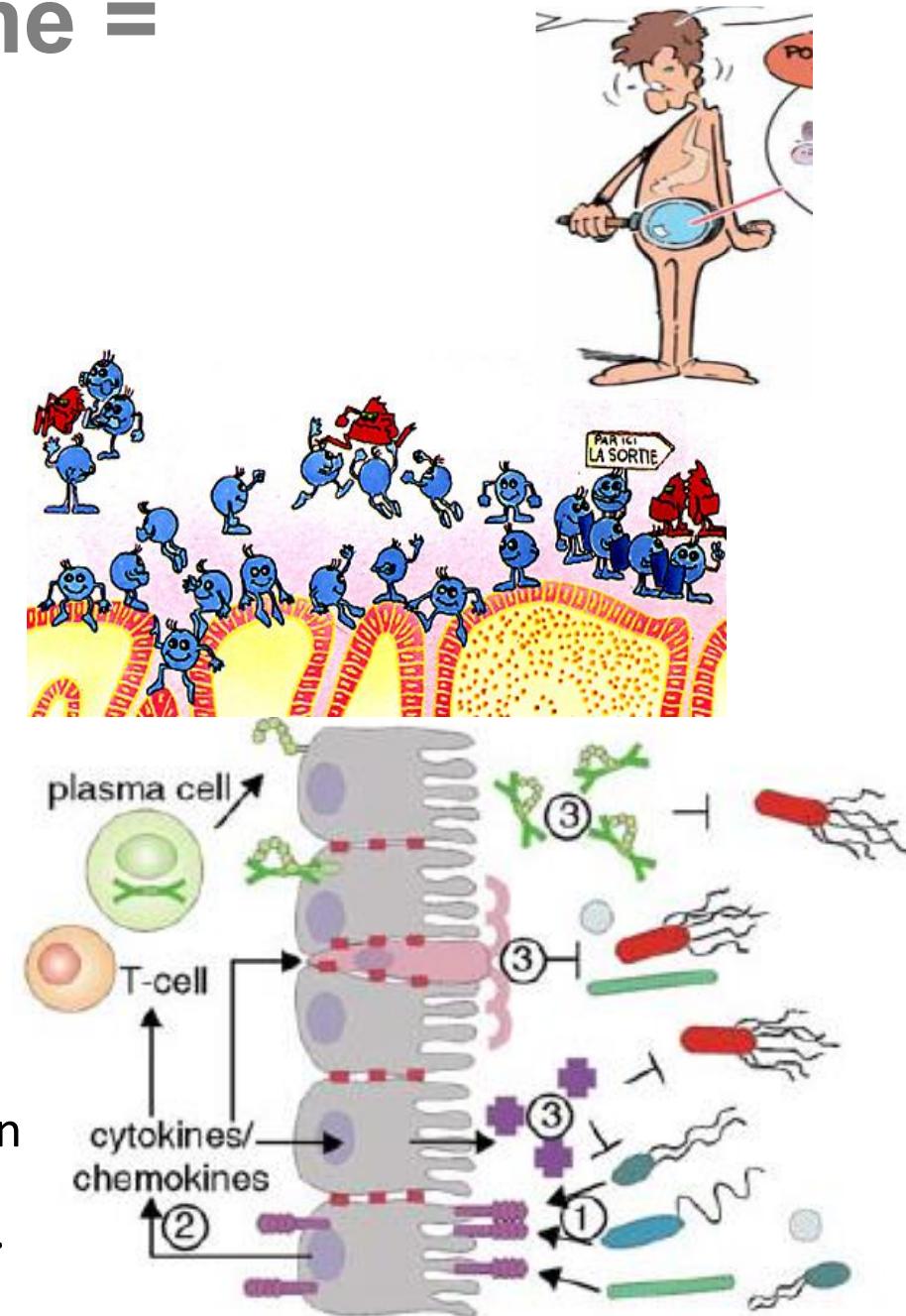
- \Rightarrow 50% humain, 50% bactéries
- = symbiose microbiote-hôte
- 500 espèces, > 500 000 gènes

Sender 2016

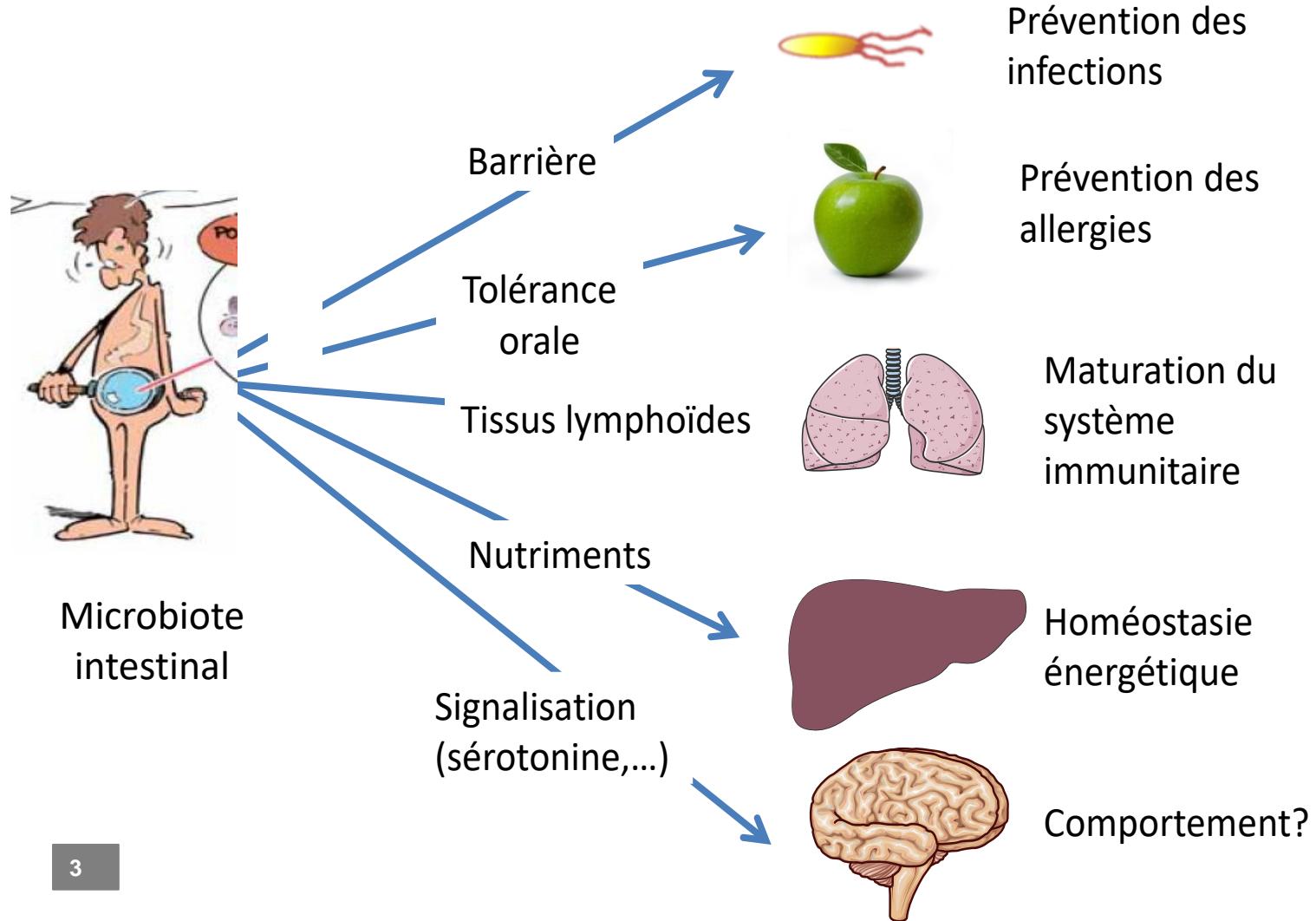
- La majorité: côlon

- **Nombreuses fonctions physiologiques**

- Métaboliques
 - production d'AGCC, apport d'enzymes...
- Barrière
- Maturation immunitaire
 - \Rightarrow Production de cytokines, stimulation des Treg, polarisation des Th0 en Th1 et Th2
 - \Rightarrow Stimulation des défenses: mucus, SIgA, PAM, défensines...

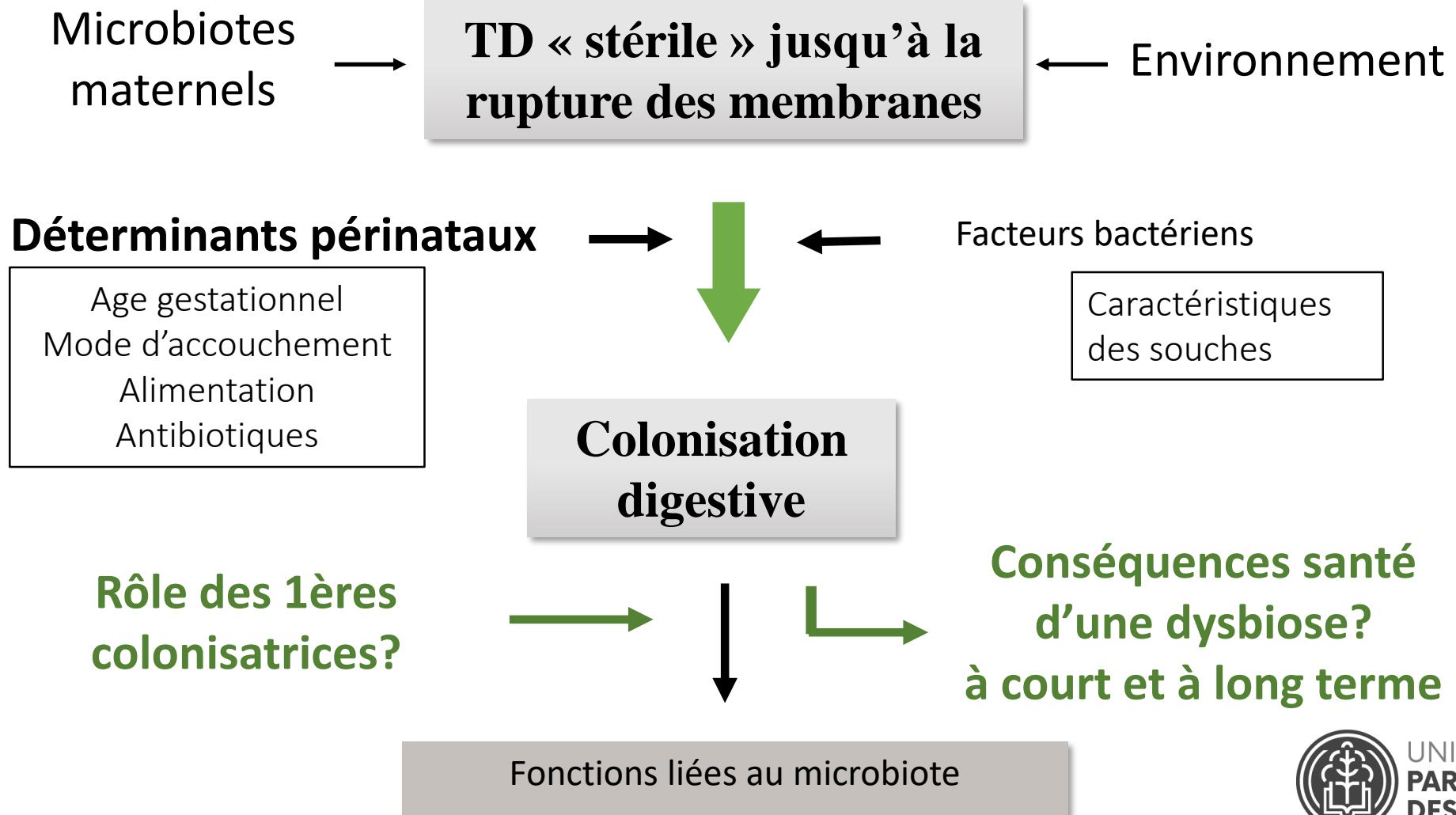


Le microbiote associé à l'homme = un partenaire acteur de santé



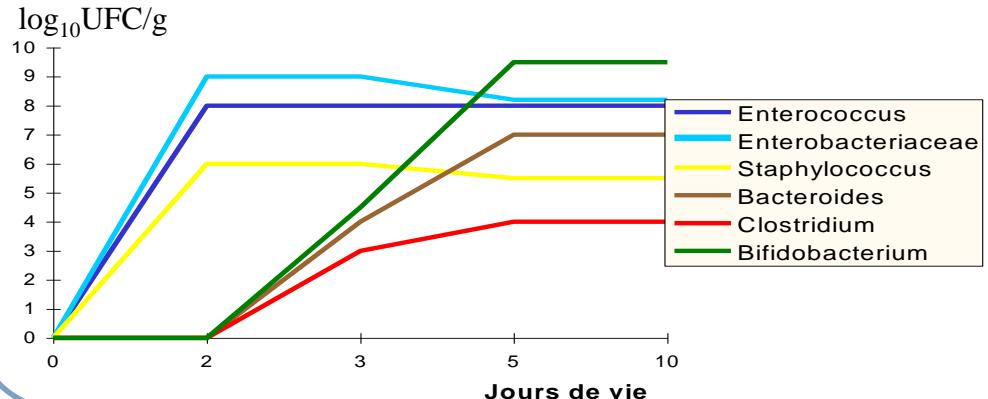
- **Nombreuses pathologies
⇒ dysbiose**
 - ✓ pathologies infectieuses,
 - ✓ allergies, MCI, obésité, diabète,
 - ✓ pathologies hépatiques, autisme...
- Cause, conséquence?

Une étape clé: l'établissement du microbiote



Etablissement du microbiote

1ers jours de vie d'un enfant né à terme, par voie basse et allaité



Dominance du genre *Bifidobacterium*
Diversité du microbiote
Colonisation par les bactéries d'origine maternelle

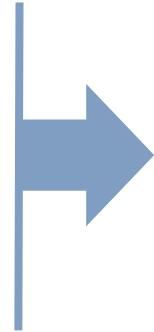


⇒ microbiote « adulte » vers 3 ans

Augmentation de la diversité et de la stabilité

Déterminants périnataux ⇒ dysbioses précoce

Age gestationnel
Mode d'accouchement
Alimentation
Antibiotiques
Environnement



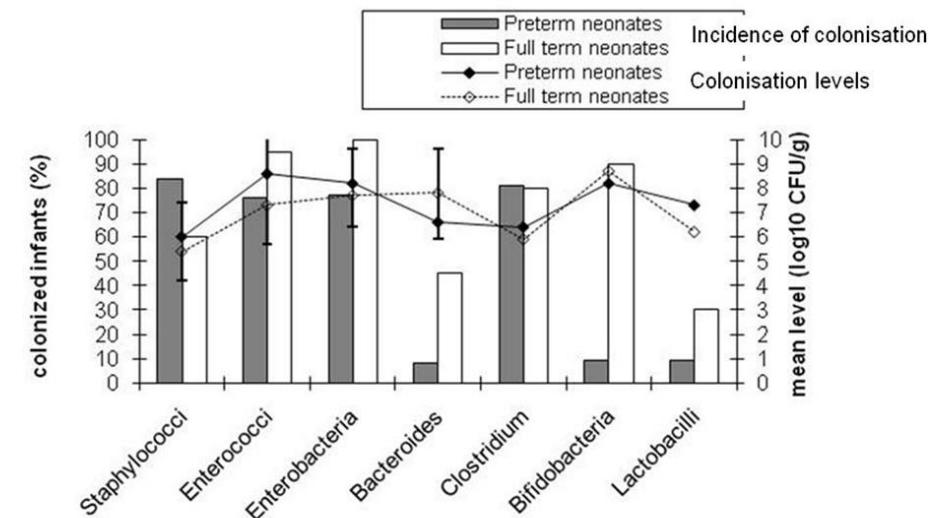
Facteurs périnataux ⇒ influent sur le profil du microbiote
Modifications peuvent être prolongées dans le temps

- Césarienne

- Retard d'établissement : diversité bactéries totales et *Bacteroidetes* ↓ sur 24 mois *Jakobsson 2014*
- Etude américaine sur des adultes d'âge moyen de 46 ans: altération du profil du microbiote *Goedert 2014*

- Prématurés

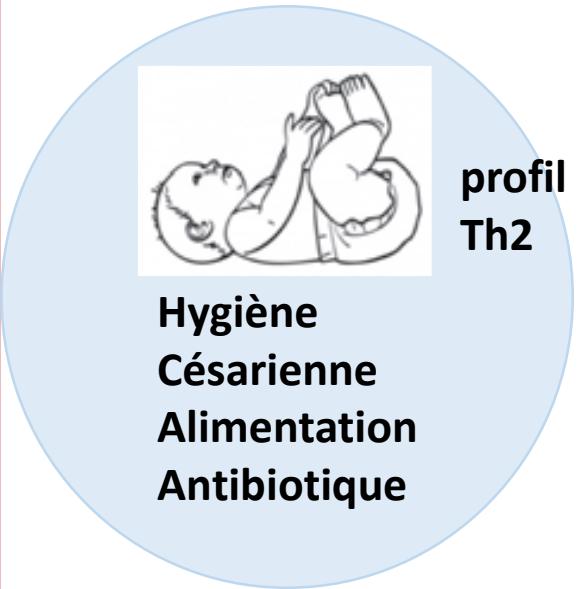
- Dysbiose +++ chez les grands et très grands prématurés



79 prématurés 25-<32 SA, 1 mois de vie,
41 suivis 1 an

Conséquences santé à court et long terme de ces dysbioses ?

Dysbiose précoce et allergie



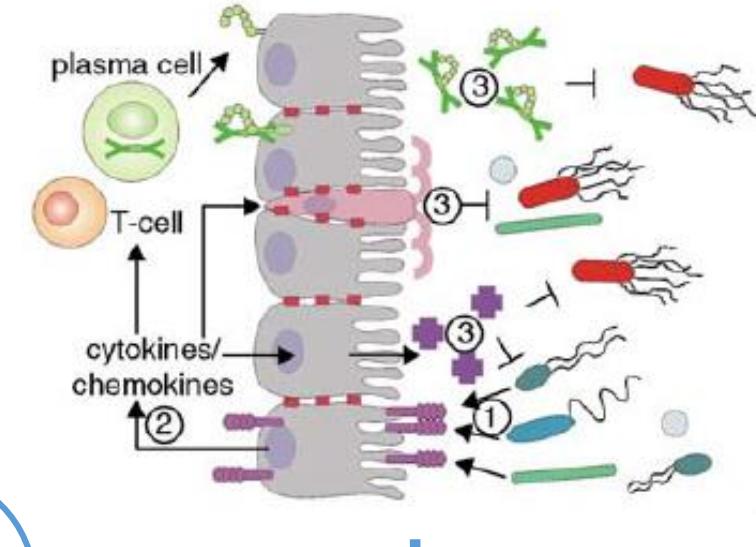
Etudes épidémiologiques
⇒ relation entre déterminants périnataux et allergies

Etudes microbiologiques ⇒ différences entre les enfants allergiques et non allergiques

Diversité

Bifidobacterium
Clostridium cluster IV
Akkermansia mucinophila
Lachnospiraceae
Bacteroidetes

Clostridium sensus stricto
Clostridium difficile
Clostridium cluster XIVa
Bacteroides
Enterobacteriaceae



Equilibre Th1 / Th2 / Treg

↗ Th2, ↘ Treg ⇒ allergie
↗ Th1 ⇒ MICI, maladies autoimmunes, diabète de type 1

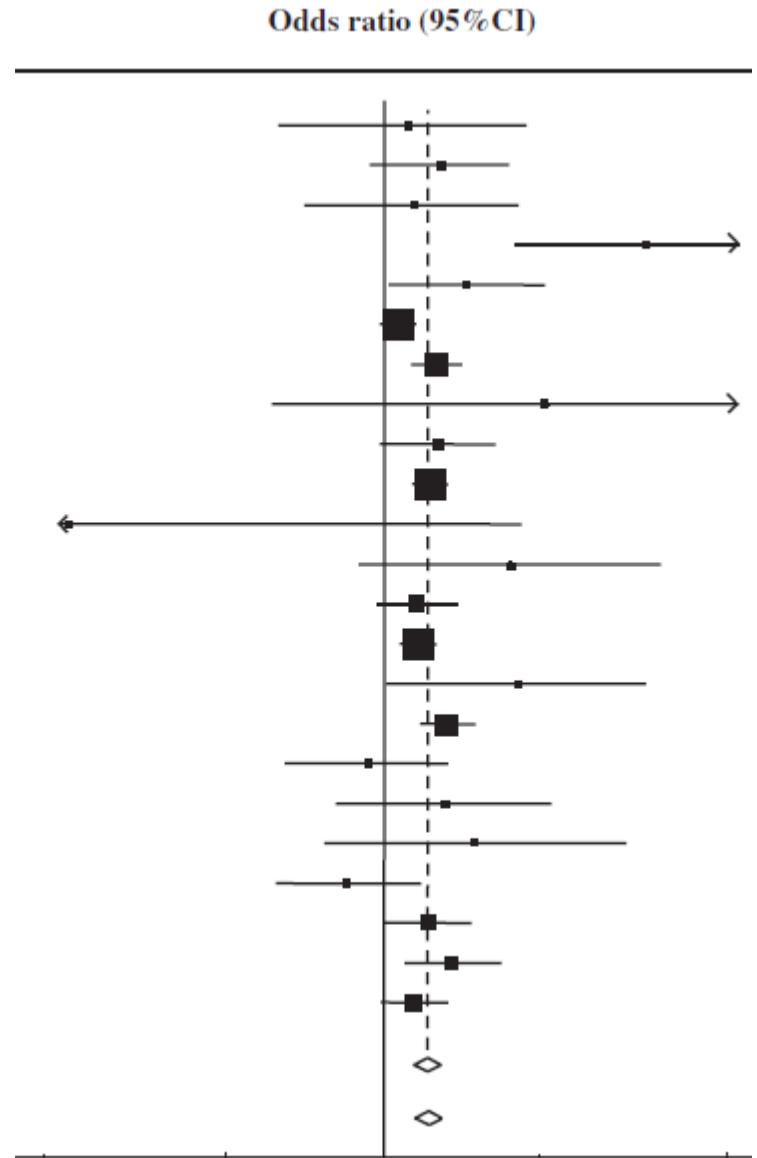


UNIVERSITÉ
PARIS
DESCARTES

Dysbiose précoce et allergie

- Méta-analyse
 - ↑ risque d'asthme chez les enfants nés par césarienne (Th2 ↑) *Thavagnaman, 2008*
- **Antibiothérapie** à l'âge <1mois
 - ⇒ diversité + faible à 1 mois (Bacteroidetes +++) ⇒ risque allergique ↑ à 2 ans *Abrahamsson 2012*
- **Nnés prématurés**
 - Grands prématurés: risque ↑ d'asthme et allergies pendant la 1^{ère} année de vie *Perez-Yarza 2015*
- Méta-analyse
 - ↑ de 20% du risque de développer un diabète de type 1 chez les enfants nés par césarienne (Th1 ↑)

Cardwell, 2008

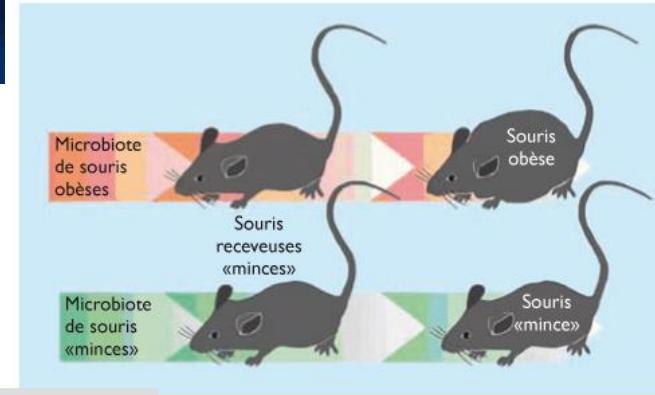


Microbiote et obésité

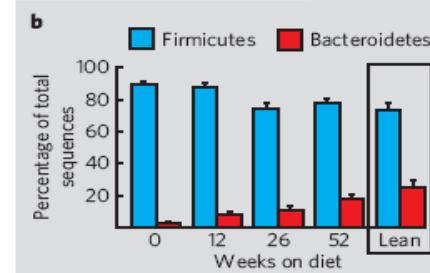
- Souris conventionnelles / souris axéniques
⇒ 40% de masse grasse en plus



- Transfert de l'obésité par le microbiote (souris)



- Ratio Firmicutes/ Bacteroidetes > obèses
✓ ↘ ratio si perte de poids grâce à un régime



Ley et al, *Nature* 2006

- Différences de microbiote entre obèses et non obèses *Turnbaugh 2009*

Dysbioses précoces ⇒ risque plus élevé d'obésité?



UNIVERSITÉ
PARIS
DESCARTES

Dysbiose précoce et obésité

- **Microbiote comparé entre**

- 25 enfants âgés de 7 ans, **en surpoids ou obèses** vs 24 enfants âgés de 7 ans de poids normal, appariés sur ≠ critères
- ⇒ plus faibles niveaux de bifidobactéries à 6 mois et un an et plus hauts niveaux de *S aureus* *Kalliomaki 2008*

- **Suivi d'une cohorte**

- A 3 ans, 1255 enfants ⇒ IMC
- ⇒ risque d'être obèse x2 pour les enfants nés par césarienne

- **Méta-analyse relation césarienne – obésité**

- 24 études éligibles *Kuhle 2015*
- ⇒ relation

	Obèses
Nés par césarienne	15,7%
Nés par voie basse	7,5%

Huh 2012

Dysbioses et autres pathologies

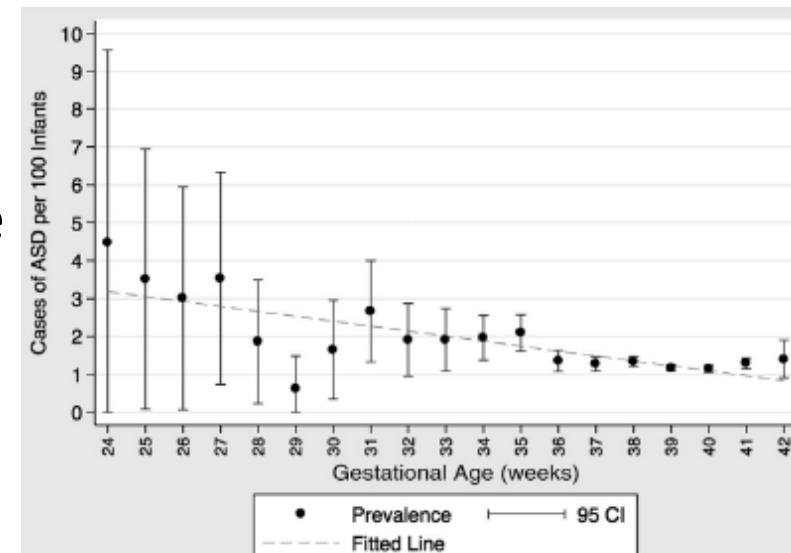
- **Césarienne et maladie cœliaque ?**

- ↑ du risque de développer une maladie cœliaque
 - Cohorte suédoise (OR 1.15 [1.04-1.26]) *Marild K, 2012*
 - Données danoises (OR 1.52 [1.06-2.20]) *Kristensen K, 2016*

- **Dysbiose et autisme ?**

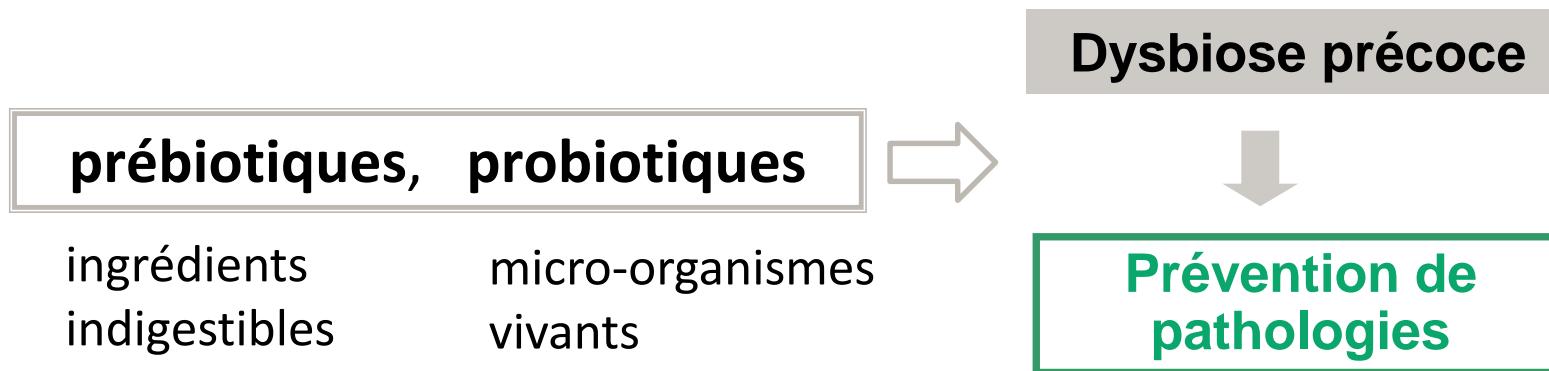
- Etude épidémiologique (Bahrein)
 - Prévalence de troubles du spectre de l'autisme: 4,3/10 000
 - 2 fois plus de naissance par césarienne chez les cas
- Risque x 3 de développer un autisme chez le prématuré

Risque ↑ quand l'AG ↓ *Kuzniewicz 2014*



Etablissement du microbiote et santé

- Lien de plus en plus évident entre le microbiote précoce du nouveau-né et le statut santé ultérieur
 - ✓ Même s'il existe des controverses
- Intérêt de la **modulation** du microbiote?



- **Intervariabilité** importante du microbiote
 - ⇒ nécessité de travailler sur des **cohortes**
 - ⇒ 2 cohortes de naissance en France: ELFE, EPIPAGE 2

Le concept de lien entre le microbiote intestinal et la santé n'est pas récent...

- 1907: Metchnikoff
 - Lien entre la longévité des bulgares et leur mode de vie et d'alimentation



La dépendance de la flore intestinale à l'alimentation rend possible d'adopter des mesures dans le but de modifier la flore de notre organisme et **de remplacer les microbes pathogènes par des microbes utiles**

- 1900: Henry Tissier, pédiatre
 - Lien entre la présence spécifique de bactéries bifides dans les selles des enfants allaités et la plus faible fréquence de diarrhées

On donne pour hâter l'apparition d'une flore empêchante, un à deux verres à bordeaux d'une culture pure de *bac. acidiparalactici* ou mieux d'une symbiose de cette espèce avec le *bac. bifidus*